

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-120592

(43)Date of publication of application : 12.05.1998

(51)Int.Cl. A61K 45/00

A61K 31/47

A61K 31/55

// C07D223/16

C07D401/04

(21)Application number : 08-279137 (71)Applicant : OTSUKA
PHARMACEUT CO
LTD

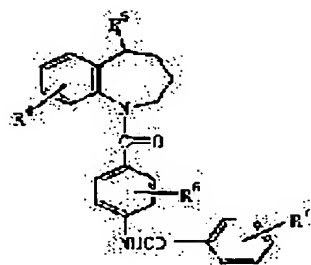
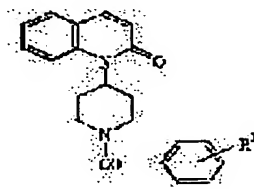
(22)Date of filing : 22.10.1996 (72)Inventor : ISHII MASANORI

(54) THERAPEUTIC AGENT FOR MENIERE'S DISEASE OR MENIERE'S SYNDROME

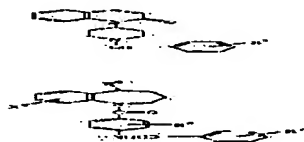
(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject medicine capable of effectively and surely treating Meniere's disease or Meniere's syndrome by including a compound having a vasopressin antagonism as an active ingredient.

SOLUTION: This medicine comprises a compound having vasopressin antagonism, especially preferably a carbostyryl compound (salt) of formula I [R¹ is a group of O-A-NR²R³ (A is a lower alkyl; R² and R³ are each H



or a lower alkanoyl; bond between carbon atoms at 3- and 4-position of carbostyryl skeleton is single bond or double bond)] and a benzohetero



compound (salt) of formula II [R4 is H or a halogen; R5 is NR8R9 (R8 and R9 are each H or lower alkyl); R6 is H, a halogen, etc.; R7 is a halogen, a lower alkyl, etc.]. An amount of an active ingredient compound to be contained in the medicine is about 1-70wt.%, preferably about 5-50wt.%.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

特 1873

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-120592

(43) 公開日 平成10年(1998) 5月12日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00
31/47	A A L	31/47 A A L
31/55	A A B	31/55 A A B
// C 0 7 D 223/16		C 0 7 D 223/16 A
401/04	2 1 1	401/04 2 1 1
審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 8 頁)		

(21) 出願番号 特願平8-279137

(22) 出願日 平成 8 年(1996)10月22日

(71) 出願人 000206956

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地

(72) 発明者 石井 正則

東京都文京区小日向 1-26-7

(74) 代理人 弁理士 三枝 英二 (外 4 名)

(54) 【発明の名称】 メニエール病乃至メニエール症候群治療剤

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、メニエール病乃至メニエール症候群治療剤を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明のメニエール病乃至メニエール症候群治療剤は、バソプレシン拮抗作用を有する化合物を有効成分として含有してなるものである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 バソプレシン拮抗作用を有する化合物を有効成分とするメニエール病乃至メニエール症候群治療剤。

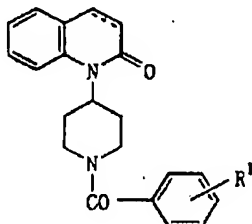
【請求項2】 バソプレシン拮抗作用を有する化合物を有効成分とするめまい治療剤。

【請求項3】 バソプレシン拮抗作用を有する化合物がバソプレシンV₁レセプター拮抗作用を有する化合物である請求項1に記載のメニエール病乃至メニエール症候群治療剤。

【請求項4】 バソプレシン拮抗作用を有する化合物がバソプレシンV₂レセプター拮抗作用を有する化合物である請求項1に記載のメニエール病乃至メニエール症候群治療剤。

【請求項5】 バソプレシン拮抗作用を有する化合物が一般式

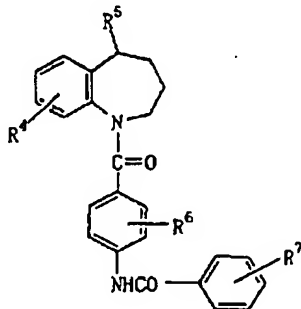
【化1】



〔式中、R¹は基-O-A-NR²R³を示す。Aは低級アルキレン基を示す。R²及びR³は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルカノイル基を示す。カルボスチリル骨格の3位及び4位の炭素間結合は一重結合又は二重結合を示す。〕で表されるカルボスチリル誘導体及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種である請求項1に記載のメニエール病乃至メニエール症候群治療剤。

【請求項6】 バソプレシン拮抗作用を有する化合物が一般式

【化2】



〔式中、R⁴は水素原子又はハロゲン原子を示す。R⁵は基-NR⁶R⁷を示す。R⁶及びR⁷は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。R⁶は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示す。R⁷はハロゲン原子、低級アルキル基又は低

級アルコキシ基を示す。〕で表されるベンゾヘテロ化合物及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種である請求項1に記載のメニエール病乃至メニエール症候群治療剤。

【請求項7】 バソプレシン拮抗作用を有する化合物が1-{1-(4-(3-アセチルアミノプロポキシ)ベンゾイル)-4-ピペリジニル}-3,4-ジヒドロカルボスチリル及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種である請求項5に記載のメニエール病乃至メニエール症候群治療剤。

【請求項8】 バソプレシン拮抗作用を有する化合物が5-ジメチルアミノ-1-{4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種である請求項6に記載のメニエール病乃至メニエール症候群治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、メニエール病乃至メニエール症候群治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】メニエール病乃至メニエール症候群は、発作性の激しい回転性のめまいとそれに関連して現れる耳鳴り、難聴等の蝸牛症状を示す症例のうち、原因疾患の明らかでない病気である。長期間に亘ってめまい発作が反復し、聴力障害が高度になると、社会生活に大きな支障が生ずるので、メニエール病乃至メニエール症候群は難病に指定されている。

【0003】めまいは、メニエール病及びメニエール症候群等の疾患の病態の自覚症状として生じる。めまいには、周囲がぐるぐる回って見える回転性めまい(verligo)、ぐらぐらと動揺するような感じを生ずる浮動性めまい(dizziness)等がある。

【0004】メニエール病乃至メニエール症候群の治療には、発作時に安静を命じ、7%重曹水、フェノチアジン誘導体を始めとする抗ヒスタミン薬等を非経口投与する方法が一般的である。しかしながら、この方法是对症療法に過ぎず、根本的な治療法ではない。

【0005】メニエール病乃至メニエール症候群の患者は一度めまい発作を経験すると不安神経症に陥ることもあり、有効で確実な治療薬の開発が急務となっている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、メニエール病乃至メニエール症候群を有効に確実に治療し得る新規な治療薬を提供することを課題とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者は、メニエール病乃至メニエール症候群を有効に確実に治療し得る新規な治療薬を開発すべく種々の研究を重ねる内に、バソプレシン拮抗作用を有する化合物がメニエール病乃至メニ

3.

エール症候群治療薬として好適に使用できることを見出した。斯かる知見は、バソプレシン拮抗作用に基づき奏される血管拡張作用、血圧降下作用、肝糖放出抑制作用等の薬理作用からは当業者と言えども容易に類推できないことである。本発明は、斯かる知見に基づき完成されたものである。

【0008】即ち、本発明は、バソプレシン拮抗作用を有する化合物を有効成分とするメニエール病乃至メニエール症候群治療剤に係る。

【0009】本発明のメニエール病乃至メニエール症候群治療剤は、従来から難病とされてきたメニエール病乃至メニエール症候群を有効に確実に治療し得る薬剤である。

【0010】本発明によれば、バソプレシン拮抗作用を有する化合物を有効成分とするメニエール病乃至メニエール症候群治療剤が提供される。

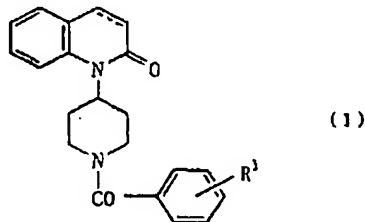
【0011】本発明によれば、バソプレシン拮抗作用を有する化合物がバソプレシン V_1 レセプター拮抗作用を有する化合物であるメニエール病乃至メニエール症候群治療剤が提供される。

【0012】本発明によれば、バソプレシン拮抗作用を有する化合物がバソプレシン V_2 レセプター拮抗作用を有する化合物であるメニエール病乃至メニエール症候群治療剤が提供される。

【0013】本発明によれば、バソプレシン拮抗作用を有する化合物が一般式

【0014】

【化3】



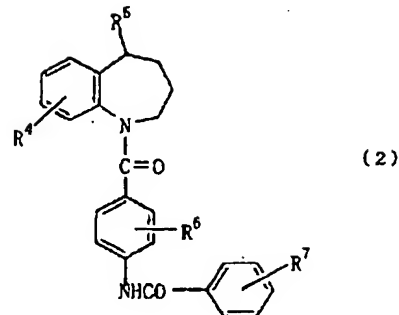
【0015】〔式中、 R^1 は基 $-O-A-NR^2R^3$ を示す。Aは低級アルキレン基を示す。 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルカノイル基を示す。カルボスチリル骨格の3位及び4位の炭素間結合は一重結合又は二重結合を示す。〕で表されるカルボスチリル誘導体及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種であるメニエール病乃至メニエール症候群治療剤が提供される。

【0016】本発明によれば、バソプレシン拮抗作用を有する化合物が一般式

【0017】

【化4】

4



【0018】〔式中、 R^4 は水素原子又はハロゲン原子を示す。 R^5 は基 $-NR^6R^8$ を示す。 R^6 及び R^8 は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。 R^6 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示す。 R^7 はハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示す。〕で表されるベンゾヘテロ化合物及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種であるメニエール病乃至メニエール症候群治療剤が提供される。

【0019】本発明によれば、バソプレシン拮抗作用を有する化合物が1-〔1-〔4-〔3-アセチルアミノプロポキシ〕ベンゾイル〕-4-ピペリジニル〕-3, 4-ジヒドロカルボスチリル及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種であるメニエール病乃至メニエール症候群治療剤が提供される。

【0020】本発明によれば、バソプレシン拮抗作用を有する化合物が5-ジメチルアミノ-1-〔4-〔2-メチルベンゾイルアミノ〕ベンゾイル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種であるメニエール病乃至メニエール症候群治療剤が提供される。

【0021】本発明によれば、バソプレシン拮抗作用を有する化合物を有効成分とするめまい治療剤が提供される。

【0022】本発明によれば、バソプレシン拮抗作用を有する化合物がバソプレシン V_1 レセプター拮抗作用を有する化合物であるめまい治療剤が提供される。

【0023】本発明によれば、バソプレシン拮抗作用を有する化合物がバソプレシン V_2 レセプター拮抗作用を有する化合物であるめまい治療剤が提供される。

【0024】本発明によれば、バソプレシン拮抗作用を有する化合物が上記一般式(1)で表されるカルボスチリル誘導体及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種であるめまい治療剤が提供される。

【0025】本発明によれば、バソプレシン拮抗作用を有する化合物が上記一般式(2)で表されるベンゾヘテロ化合物及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種であるめまい治療剤が提供される。

【0026】本発明によれば、バソプレシン拮抗作用を有する化合物が1-〔1-〔4-〔3-アセチルアミノ

5

プロボキシ) ベンゾイル] - 4-ピペリジニル] - 3, 4-ジヒドロカルボスチリル及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種であるめまい治療剤が提供される。

【0027】本発明によれば、バソプレシン拮抗作用を有する化合物が5-ジメチルアミノ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ) ベンゾイル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン及びその塩からなる群より選ばれた少なくとも1種であるめまい治療剤が提供される。

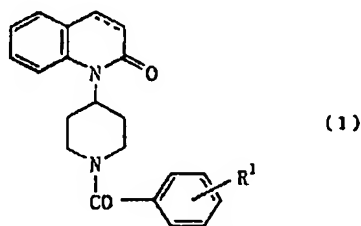
【0028】

【発明の実施の形態】本発明のメニエール病乃至メニエール症候群治療剤の有効成分として用いられるバソプレシン拮抗作用を有する化合物としては、バソプレシン拮抗剤の有効成分となり得るものである限り従来公知のものを広く使用することができる。

【0029】斯かるバソプレシン拮抗作用を有する化合物としては、ペプチド性バソプレシン拮抗薬、非ペプチド性バソプレシン拮抗薬等を例示できる。ペプチド性バソプレシン拮抗薬の具体例としては、[1-β-メルカプト-β, β-シクロペンタメチレンプロピオン酸, 2-(O-メチル) チロシン-8-アルギニン] バソプレシン、[1-デアミノペニシラミン, 2-(O-メチルチロシン)-8-アルギニン] バソプレシン等の特開平2-32098号公報に記載されている各種のバソプレシンを例示できる。また非ペプチド性バソプレシン拮抗薬の具体例としては、一般式

【0030】

【化5】

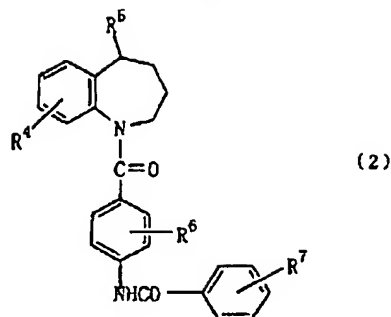


【0031】【式中、R¹は基-O-A-NR²R³を示す。Aは低級アルキレン基を示す。R²及びR³は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルカノイル基を示す。カルボスチリル骨格の3位及び4位の炭素間結合は一重結合又は二重結合を示す。】で表されるカルボスチリル誘導体又はその塩、一般式

【0032】

【化6】

6



10

【0033】【式中、R¹は水素原子又はハロゲン原子を示す。R²は基-NR³R⁴を示す。R⁵及びR⁶は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。R⁷は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示す。R⁸はハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示す。】で表されるベンゾヘテロ化合物又はその塩等が挙げられる。非ペプチド性バソプレシン拮抗薬の具体例を更に示すと、ヨーロッパ公開第469984号明細書や特開平5-320135号公報、特開平6-16643号公報、特開平6-157480号公報等に記載されている各種の化合物を例示でき、より具体的には[2R-[2α(S), 3β]-1-[(5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-1-[(3, 4-ジメトキシフェニル) スルホニル]-2, 3-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル) カルボニル]-2-ピロリジンカルボキサミド, 4'-[(2-メチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロイミダゾール[4, 5-d][1]ベンゾアゼピン-6-イル) カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド・1塩酸塩, (2)-N-[4-(5-[4-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル-カルボニルメチレン]-4, 4-ジフルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-1-イルカルボニル) フェニル] ビフェニル-2-カルボキサミド・塩酸塩等が挙げられる。

30

40

【0034】上記バソプレシン拮抗作用を有する化合物の中でも、特に好ましい化合物は、上記一般式(1)で表されるカルボスチリル誘導体又はその塩、並びに上記一般式(2)で表されるベンゾヘテロ化合物又はその塩である。

【0035】上記一般式(1)で表されるカルボスチリル誘導体及びその塩には、1-[1-[4-(3-アセチルアミノプロボキシ) ベンゾイル]-4-ピペリジニル]-3, 4-ジヒドロカルボスチリル及びその塩が含まれる。

【0036】上記一般式(2)で表されるベンゾヘテロ化合物及びその塩には、5-ジメチルアミノ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ) ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン及びその塩が含まれる。

50

【0037】上記一般式(1)及び(2)に示される各基はより具体的にはそれぞれ次の通りである。

【0038】低級アルキレン基としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレン、2,2-ジメチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキレン基を例示できる。

【0039】低級アルカノイル基としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、1-tert-ブチルカルボニル、ヘキサノイル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基を例示できる。

【0040】ハロゲン原子としては、例えば弗素原子、塩素原子、臭素原子及び沃素原子が挙げられる。

【0041】低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、1-tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を挙げることができる。

【0042】低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、1-tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。

【0043】本発明の有効成分として用いられる一般式(1)の化合物は、公知の方法、例えば特開平3-173870号公報に記載の方法に従い、容易に製造することができる。

【0044】本発明の有効成分として用いられる一般式(2)化合物は、公知の方法、例えばヨーロッパ特許第450097号明細書に記載の方法に従い、容易に製造することができる。

【0045】本発明に有効成分として用いられる一般式(1)の化合物及び一般式(2)の化合物の内、酸性基を有する化合物は、薬理的に許容し得る塩基性化合物と塩を形成し得る。斯かる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩又は重炭酸塩、ナトリウムメチラート、カリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート等を例示することができる。また、本発明において有効成分とする一般式(1)の化合物及び一般式(2)の化合物中、塩基性を有する化合物は、通常の薬理的に許容される酸と容易に塩を形成し得る。斯かる酸としては、例えば硫酸、硝酸、塩酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、エタンスルホン酸、シユウ酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、安息香酸等の有機酸を例示することができる。之等の塩もまた遊離形態の一般式(1)の化合物及び一般式(2)の化合物と同様に本発明に有効成分化合物と

して用いることができる。尚、上記一般式(1)の化合物及び一般式(2)の化合物には、立体異性体、光学異性体が包含されるが、之等も同様に有効成分化合物として用いることができる。

【0046】上記バソプレシン拮抗作用を有する化合物は、メニエール病乃至メニエール症候群治療剤として有効であり、該治療剤は、一般的な医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)等が挙げられる。錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。さらに錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。カプセル剤は常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。注射剤として調製される場合、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌さ

れ、かつ血液と等張であるのが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。

【0047】本発明のメニエール病乃至メニエール症候群治療剤中に含有されるべき有効成分化合物の量としては、特に限定されず広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約1~70重量%、好ましくは約5~50重量%とするのがよい。

【0048】本発明メニエール病乃至メニエール症候群治療剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患

*者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には、経口投与される。また注射剤の場合には単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

【0049】本発明メニエール病乃至メニエール症候群治療剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量が、一日当たり体重1kg当り、約0.6~50mg程度とするのがよい。また投与単位形態の製剤中には、有効成分化合物が約10~1000mgの範囲で含有されるのが望ましい。

【0050】

【実施例】以下、本発明を更に詳細に説明するため、本発明メニエール病乃至メニエール症候群治療剤の製剤例を挙げ、次いで有効成分化合物の試験例を挙げる。

【0051】製剤例1

1- {1- [4- (3-アセチルアミノプロポキシ) ベンゾイル] - 4-ピペリジニル] - 3, 4-ジヒドロカルボスチリル	150g
アピセル (商標名, 旭化成社製)	40g
コーンスターチ	30g
ステアリン酸マグネシウム	2g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.0g
ポリエチレングリコール-6000	3g
ヒマシ油	40g
エタノール	40g

本発明有効成分化合物、アピセル、コーンスターチ及びステアリン酸マグネシウムを混合研磨後、糖衣R10mmのキネで打錠する。得られた錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール-6000※

30※0、ヒマシ油及びエタノールからなるフィルムコーティング剤で被覆を行ない、フィルムコーティング錠を製造する。

【0052】製剤例2

1- {1- [4- (3-アセチルアミノプロポキシ) ベンゾイル] - 4-ピペリジニル] - 3, 4-ジヒドロカルボスチリル	150g
クエン酸	1.0g
ラクトース	33.5g
リン酸ニカルシウム	70.0g
ブルロニックF-68	30.0g
ラウリル硫酸ナトリウム	15.0g
ポリビニルピロリドン	15.0g
ポリエチレングリコール (カルボワックス1500)	4.5g
ポリエチレングリコール (カルボワックス6000)	45.0g
コーンスターチ	30.0g
乾燥ステアリン酸ナトリウム	3.0g
乾燥ステアリン酸マグネシウム	3.0g
エタノール	適量

本発明有効成分化合物、クエン酸、ラクトース、リン酸ニカルシウム、ブルロニックF-68及びラウリル硫酸ナトリウムを混合する。

【0053】上記混合物をNo. 60スクリーンでふるい、ポリビニルピロリドン、カルボワックス1500及び同6000を含むアルコール性溶液で湿式粒状化す

る。必要に応じてアルコールを添加して粉末をペースト状塊にする。コーンスターチを添加し、均一な粒子が形成されるまで混合を続ける。混合物をNo. 10スクリーンを通過させ、トレイに入れ、100℃のオーブンで12～14時間乾燥する。乾燥粒子をNo. 16スクリーンでふるい、乾燥ラウリル硫酸ナトリウム及び乾燥ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、打錠機で所望の形状に圧縮する。

* 【0055】製剤例3

1- {1- [4- (3-アセチルアミノプロポキシ) ベンゾイル] - 4-ビペリジニル] - 3, 4-ジヒドロカルボスチリル	5 g
ポリエチレングリコール (分子量: 4000)	0.3 g
塩化ナトリウム	0.9 g
ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート	0.4 g
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.1 g
メチルパラベン	0.18 g
プロピルパラベン	0.02 g
注射用蒸留水	10.0 ml

上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを攪拌しながら80℃で上記の約半量の蒸留水に溶解させる。得られた溶液を40℃まで冷却し、本発明の有効成分化合物、次いでポリエチレングリコール及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートを、上記※

※溶液中に溶解させる。次にその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調製し、適当なフィルターペーパーを用いて滅菌濾過することにより滅菌して、注射剤を調製する。

【0056】製剤例4

5-ジメチルアミノ-1- [4- (2-メチルベンゾイルアミノ) ベンゾイル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン	150 g
アビセル (商標名、旭化成社製)	40 g
コーンスターチ	30 g
ステアリン酸マグネシウム	2 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10 g
ポリエチレングリコール-6000	3 g
ヒマシ油	40 g
エタノール	40 g

本発明有効成分化合物、アビセル、コーンスターチ及びステアリン酸マグネシウムを混合研磨後、糖衣R10mmのキネで打錠する。得られた錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール-6000★

★0、ヒマシ油及びエタノールからなるフィルムコーティング剤で被覆を行ない、フィルムコーティング錠を製造する。

【0057】製剤例5

5-ジメチルアミノ-1- [4- (2-メチルベンゾイルアミノ) ベンゾイル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン	150 g
クエン酸	1.0 g
ラクトース	33.5 g
リン酸二カルシウム	70.0 g
ブルロニックF-68	30.0 g
ラウリル硫酸ナトリウム	15.0 g
ポリビニルピロリドン	15.0 g
ポリエチレングリコール (カルボワックス1500)	4.5 g
ポリエチレングリコール (カルボワックス6000)	45.0 g
コーンスターチ	30.0 g
乾燥ステアリン酸ナトリウム	3.0 g
乾燥ステアリン酸マグネシウム	3.0 g
エタノール	適量

本発明有効成分化合物、クエン酸、ラクトース、リン酸 50 ニカルシウム、ブルロニックF-68及びラウリル硫酸

ナトリウムを混合する。

【0058】上記混合物をNo. 60スクリーンでふるい、ポリビニルピロリドン、カルボワックス1500及び同6000を含むアルコール性溶液で湿式粒状化する。必要に応じてアルコールを添加して粉末をペースト状塊にする。コーンスターチを添加し、均一な粒子が形成されるまで混合を続ける。混合物をNo. 10スクリーンを通過させ、トレイに入れ、100℃のオーブンで12～14時間乾燥する。乾燥粒子をNo. 16スクリーンでふるい、乾燥ラウリル硫酸ナトリウム及び乾燥ステア*10

5-ジメチルアミノ-1-〔4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン	5 g
ポリエチレングリコール (分子量: 4000)	0.3 g
塩化ナトリウム	0.9 g
ポリオキシエチレン-ソルビタンモノオレエート	0.4 g
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.1 g
メチル-パラベン	0.18 g
プロピル-パラベン	0.02 g
注射用蒸留水	10.0 ml

上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを撈拌しながら80℃で上記の約半量の蒸留水に溶解させる。得られた溶液を40℃まで冷却し、本発明の有効成分化合物、次いでポリエチレングリコール及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートを、上記溶液中に溶解させる。次にその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調製し、適当なフィルターペーパーを用いて滅菌濾過することにより滅菌して、注射剤を調製する。

【0061】薬理試験

メニエール病患者に対して、バソプレシン拮抗作用を有する化合物の有効性を検討した。バソプレシン拮抗作用を有する化合物としては、下記の化合物を使用した。

【0062】供試化合物1: 1-〔1-〔4-(3-アセチルアミノプロポキシ)ベンゾイル〕-4-ピペリジン〕-3, 4-ジヒドロカルボスチリル

供試化合物2: 5-ジメチルアミノ-1-〔4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン。

【0063】(1)メニエール病患者20名に供試化合物1を1回200mgの投与量で、1日3回、8週間に亘り経口投与した。8週間後の患者の自覚症状(回転性のめまい、浮動性のめまい、動揺感、耳鳴りの大きさ、

*リン酸マグネシウムを加えて混合し、打錠機で所望の形状に圧縮する。

【0059】上記の芯部をワニスで処理し、タルクを散布し、湿気の吸収を防止する。芯部の周囲に下塗り層を被覆する。内服用のために充分な回数のワニス被覆を行なう。錠剤を完全に丸く且つ平滑にするために更に下塗り層及び平滑被覆が適用される。所望の色合が得られるまで着色被覆を行なう。乾燥後、被覆錠剤を磨いて均一な光沢の錠剤にする。

【0060】製剤例6

20 耳閉感、頭重等)及び聴力障害(平均聴力、4分法又は6分法)を調べ、更にこれらを総合的に判断して供試化合物1の最終全般改善度を判定した。尚、供試化合物1の有効性は著明改善、改善、軽度改善、不変、軽度悪化、悪化及び著明悪化の8段階で評価した。その結果、供試化合物1の自覚症状の軽度改善以上は20名中12名、聴力障害の軽度改善以上は20名中10名であり、最終全般改善度は軽度改善以上が20名中12名であった。また、めまい(回転性のめまい又は浮動性のめまい)の症状を有する患者に対する供試化合物1の有効率は50%であった。

30 【0064】(2)メニエール病患者17名に供試化合物2を0.5mg/kgの割合で単回静脈内投与し、投与2時間後の患者の自覚症状及び聴力障害を上記(1)の場合と同様にして調べ、更にこれらを総合的に判断して供試化合物2の最終全般改善度を判定した。その結果、供試化合物2の自覚症状の軽度改善以上は17名中7名、聴力障害の軽度改善以上は17名中14名であり、最終全般改善度は軽度改善以上が17名中12名であった。また、めまい(回転性のめまい又は浮動性のめまい)の症状を有する患者に対する供試化合物2の有効率は50%であった。